

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° 273

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

MARCEL LEFÈVRE

Né à Bohain (Aisne), le 13 Avril 1905

L'AZOTEMIE

dans le Traitement de la Syphilis
par le Novarsénobenzol

Président de thèse : M. le professeur GOUGEROT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

MARCEL LEFÈVRE

Né à Bohain (Aisne), le 13 Avril 1905

L'AZOTEMIE

dans le Traitement de la Syphilis
par le Novarsénobenzol

Président de thèse : M. le professeur GOUGEROT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
N.....	Physiologie.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
SANNIÉ	Chimie biologique.	LIAN.....	Pathologie médicale
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	HAZARD	Pharmacologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	MILLOT	Histologie.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.	MULON.....	Histologie.
DOGNON.....	Physique.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
DONZELOT...	Pathologie médicale.	OLIVIER.....	Anatomie.
ECALLE.....	Obstétrique.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
FEY.....	Urologie.	PORTES.....	Obstétrique.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.	QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.....	Bactériologie.	RICHET.....	Physiologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.	SEZARY.....	Dermatologie et syphil
GIROUD.....	Histologie.		graphie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VALLERY - RADOT	
HOVELACQUE.	Anatomie.	(Pasteur)....	Pathologie médicale.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL...	Obstétrique.
JOANNON.....	Hygiène.	VELTER.....	Ophtalmologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.	VERNE.....	Histologie.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.	VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	RETTIERER....	Histologie.
LEQUEUX.....	Obstétrique.	ZIMMERN.....	Physique.
LEROUX	Anatomie pathologique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique obstétricale.
LAIGNEL LAVASTINE. .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

*Expression de la reconnaissance
d'un fils pour la tendre sollicitude
dont elle l'a toujours entouré.*

A MON PERE

*Qui m'a montré l'exemple du tra-
vail. Qu'il trouve dans ce modeste ou-
vrage l'expression de toute ma grati-
tude et de toute ma reconnaissance.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis ;

Professeur de Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques ;

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Témoignage de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait, en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE M. LE DOCTEUR MILIAN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis ;

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse et qui nous a toujours si aimable-
ment accueilli dans son service, et
éclairé de ses conseils, témoignage de
notre profonde reconnaissance.*

1°) Les accidents aigus immédiats, surtout la crise nitritoïde bien étudiée par Milian.

2°) Les accidents tardifs, parmi lesquels on peut citer les accidents cutanés, les réactions d'Herxheimer, les érythèmes, les ictères, les hémorragies, les anémies et enfin l'érythrodermie.

Par contre, les complications rénales de la médication arsenicale sont rares. Elles sont encore peu connues et peu étudiées.

Les récentes communications à la Société Médicale des Hôpitaux, au sujet de quelques cas d'azotémie aiguë, consécutifs à des injections de trypaflavine, médicament qui, pour beaucoup d'auteurs, a la réputation d'être inoffensif, nous ont engagé à étudier comparativement les cas d'azotémie aiguë consécutifs à des injections de novarsénobenzol.

Par analogie les cas publiés sont très rares. Nous avons pensé en outre qu'il serait intéressant d'étudier parallèlement à ces azotémies aiguës, les variations du taux de l'urée sanguine chez des syphilitiques en cours de traitement par le novarsénobenzol.

Nous avons, depuis quelques mois, suivi régulièrement dans le service de notre maître, le Docteur Milian, un certain nombre de malades, avant et pendant le traitement par le 914. Nous avons suivi chez ces malades les variations de l'urée sanguine, faisant les dosages plus fréquemment, vers la fin du traitement au moment des doses massives. Nous avons noté parallèlement les réactions cliniques après les injec-

tions. Nous apportons les observations de 13 de ces malades.

Nous tenons à remercier ici M. Girauld, Chef de Laboratoire, qui nous a aidé de ses conseils, et nous a engagé à persévérer dans ce travail, ainsi que MM. Périn, Lafourcade, Babalian et de Douhet, assistants du service à qui nous devons une grosse partie de notre bagage médical, acquis au cours d'une année d'externat passée dans le service.

HISTORIQUE

Les travaux de Widal ont mis en évidence le rôle important du dosage de l'urée sanguine dans la pathologie rénale. C'est surtout au point de vue du pronostic des néphrites que la connaissance de l'azotémie a une importance capitale. Cette importance est telle que Widal a pu établir ses fameuses lois relatives au pronostic des néphrites, en considérant le taux de l'urée sanguine.

Il semble donc que les auteurs aient dû rapidement considérer la recherche de l'azotémie comme un renseignement précieux en rapport avec les réactions des reins au cours du traitement novarsénobenzolique, ainsi qu'un élément de pronostic pour prévenir les accidents.

Il ne semble pas qu'avant 1919 les auteurs aient pensé à cette recherche systématique de l'azotémie, dans un but de pronostic.

Sicard, employant à cette époque sa méthode des injections quotidiennes, écrit en effet au sujet des éléments de contrôle de la médication novarsénicale :

« Il est possible de surveiller l'imprégnation arsenicale surtout en ce qui concerne les réactions hépatiques par la recherche de l'urée sanguine. Il est probable que la fonction uropoïétique du foie est troublée par l'apport arsenical, avant l'apparition de l'ictère par une hyperazotémie, qui peut dépasser le taux de 1 gramme sans que les fonctions rénales puissent être incriminées dans le mécanisme de cette azotémie. »

Il ne considère donc pas cette azotémie comme ayant une origine rénale. Les recherches antérieures sur l'intoxication par l'arsenic, les travaux de Morel, Mouriquand et Policard sur la localisation de l'arsenic dans les viscères après injection de salvarsan, ainsi que les recherches de Kohn-Abrest, laissent en effet supposer que le foie est vraisemblablement le siège principal de cette localisation.

C'est sur ces données, et considérant cette affinité spéciale, ce tropisme de l'arsenic pour la cellule hépatique, que Sicard considère cette azotémie comme étant purement d'origine hépatique.

Il précise d'ailleurs sa pensée en ces termes :

« L'affinité de l'arsenic pour la cellule hépatique trouble la fonction uropoïétique du foie, excite vraisemblablement l'hyperazotémie progressive sans participation rénale. »

Pendant ces cures d'injections quotidiennes, l'azotémie aurait atteint des taux de 0,80-1 gr., jusqu'à 1 gr. 10, alors que le taux du novarsénobenzol atteignait 8 à 10 gr.

Depuis cette communication, nous ne retrouvons

en France de recherches relatives à l'azotémie qu'en 1930,

Dans une communication à la Société de Biologie de Lyon, MM. Leulier, Gaté et Pinard, étudiant la cholestérinémie et la glycémie après les injections de novarsénobenzol, ont repris l'étude de l'azotémie.

Les prises de sang à jeun étant pratiquées immédiatement avant, et trois heures après l'injection thérapeutique de doses variables, ont donné les résultats suivants :

AVANT	APRÉS	AVANT	APRÉS
0,40	0,58	0,31	0,38
0,35	0,54	0,42	0,48
0,55	0,38	0,38	0,45
0,33	0,45	0,37	0,34
0,35	0,31	0,30	0,36
0,28	0,30	0,30	0,27

A l'examen de ces chiffres on peut se rendre compte qu'il y a peu de modifications dans le taux de l'urée et la conclusion de ces auteurs est la suivante :

« Il semble donc bien, d'après ces recherches, que la thérapeutique novarsénobenzolique doive être considérée comme n'exerçant pas d'action appréciable sur le métabolisme sanguin de l'urée.

Les mêmes auteurs, étudiant le coefficient de Mailard, l'ont trouvé légèrement augmenté après les injections.

On voit donc que les opinions diffèrent relative-

ment à la participation hépatique dans la genèse de l'azotémie.

Les recherches faites parallèlement ont montré l'intégrité des fonctions rénales. A ce point de vue les opinions sont également variables.

Renon, en 1884, à propos des « albuminuries prolongées et curables de la syphilis », avait conclu à une certaine fragilité du rein dans la syphilis. Cependant il admet que le traitement arsenical prolongé en est la thérapeutique de choix.

Avec Herlich, on traite toutes les complications de la syphilis par l'arsénothérapie, mais les accidents arrêtent les expérimentateurs et Erlich va jusqu'à écrire que toute lésion rénale est une contre-indication au traitement arsenical.

Lesser, en 1910, tente cependant le traitement arsenical chez des malades présentant des accidents secondaires en évolution. Les malades présentant de l'albuminurie sont aussi nettement améliorés que les autres. C'est à cet auteur qu'on doit la première observation de néphrite chronique améliorée par le 606.

Farraud, dans sa thèse sur le traitement spécifique des néphrites azotémiques, tout en montrant la difficulté du traitement, conclut cependant après un certain nombre d'observations assez démonstratives, en particulier l'observation de Pinard, que, si la médication arsenicale n'est pas la médication de choix des néphrites azotémiques, elle a donné d'ex-

cellents résultats dans de nombreux cas où les autres indications étaient restées inopérantes.

C'est le premier traitement à instituer avec prudence.

En somme, les recherches sur l'azotémie au cours du traitement par le 914 ne sont pas nombreuses.

Peut-on donner une explication à cela ?

C'est que les accidents rénaux survenant au cours du traitement et imputables au novarsénobenzol sont relativement peu fréquents, et n'ont pas attiré l'attention des auteurs.

Nous laisserons de côté les lésions rénales d'origine syphilitique. Cette question est bien mise au point par Schulmann et Lemaire dans une excellente revue générale. Les lésions sont très polymorphes depuis l'albuminurie quelquefois massive de la période secondaire jusqu'aux gommes des reins.

Nous n'avons, en effet, retrouvé dans la littérature que trois cas d'azotémie aiguë post-arsénobenzolique, ces néphrites aiguës, dont une fut mortelle, sont survenues dans des conditions différentes et peuvent être interprétées différemment. Ainsi, pour les prendre dans l'ordre chronologique, si dans la première observation de Lesné en 1921, la néphrite suraiguë est survenue immédiatement après une première injection de 0,15 cgr., le malade de Lemierre, au contraire, était au cours de sa troisième série. La dernière observation publiée par Etienne May, en 1930, nous montre également une azotémie aiguë survenue après une troisième injection de 914.

L'influence de la médication arsenicale sur le rein n'a pas attiré spécialement les recherches des auteurs. Les travaux de Leulier Gaté et Pinard montrent que la voie d'élimination principale du novarsénobenzol est le rein. L'élimination se ferait très rapidement, elle serait maxima au bout de la deuxième heure qui suit l'injection. La quantité de métalloïde éliminé décroît ensuite progressivement pour se maintenir à un niveau constant pendant les trois ou quatre jours qui suivent l'injection.

Les notions qui ressortent des travaux des différents auteurs sont que le novar, capable de provoquer quelquefois une albuminurie passagère, peut être, dans des cas rares, toxique pour le rein.

Aussi devra-t-on toujours l'administrer avec prudence.

QUELLE EST LA PATHOGÉNIE DE CETTE AZOTÉMIE

DISCUSSION

Devant la découverte d'une azotémie le problème de la pathogénie des accidents se pose.

Dans un récent mémoire sur le rôle du foie dans l'azotémie, le Professeur Roch, de Genève, tout en convenant que l'azotémie est presque toujours due à l'insuffisance rénale, a essayé de faire ressortir les actions réciproques de ces glandes. Tout en considérant que le foie est le seul organe capable de faire de l'urée, il montre la possibilité d'un hyperfonctionnement hépatique provoqué par l'insuffisance rénale. Il y aurait donc deux types d'azotémie d'origine rénale :

- 1° L'azotémie par insuffisance rénale pure.
- 2° L'azotémie par insuffisance rénale compliquée d'hyperfonctionnement hépatique.

Le foie, de son côté, pourrait avoir une influence

sur l'élimination rénale, par un facteur mécanique pour les uns, hormonal pour les autres. Il serait même capable de créer de véritables lésions anatomiques rénales.

Ces corrélations morbides, dit Roch, ne font plus actuellement aucun doute. Il y a un foie rénal, comme il y a un rein hépatique, mais ces faits, bien qu'évidents, ne sont pas courants en clinique.

Enfin, il existe des azotémies par hyperhépatie où le rein n'est pas en cause.

Nous avons vu quelle était l'opinion des auteurs à ce sujet. Pour Sicard, cette azotémie survenant au cours du traitement novarsenical, par injections quotidiennes, serait d'origine hépatique par excitation de la fonction uropoïétique du foie. Ce trouble serait dû à l'affinité de l'arsenic pour la cellule hépatique.

C'est, en effet, l'opinion classique habituellement admise à ce moment et encore de nos jours. D'après Fisher, Hope, Ullmann et Jeanselme, le foie, après injections de 606, est l'organe qui contient la plus forte proportion d'arsenic. D'après Morel, Mouriquand et Policard, l'arsenic s'accumule surtout dans le foie qui en contient trois à quatre fois plus que le rein. Kohn-Abrest, après une série d'études, conclut également à cette affinité de l'arsenic pour le foie.

Telle n'est pas l'opinion de Milian. Tout en faisant remarquer qu'à l'état normal il y a dans nos viscères une certaine dose d'arsenic, il émet cette critique, que la localisation de l'arsenic dans les viscères est uniquement due au mode d'introduction, et

qu'elle est tout à fait différente selon qu'on a affaire à la voie intraveineuse, intramusculaire ou digestive. Dans ce dernier cas, qui est celui des intoxications habituelles, le foie est en effet le premier organe récepteur, car c'est lui qui draine tous les produits de la sécrétion intestinale et c'est, dit-il, sur cette constatation qu'est née cette croyance à l'hépatotropisme de l'arsenic. Il en est tout différemment dans les cas d'injection intraveineuse de novarsénobenzol; l'arsenic s'accumule dans le premier système capillaire qu'il rencontre, c'est-à-dire le poumon.

Cette opinion est basée sur un document dû à Jeanselme. Celui-ci, dosant l'arsenic chez un malade mort au cours du traitement arsenical, l'a retrouvé en quantité considérable dans le poumon qui en contenait 0,156 pour 100 gr. et dans la rate qui en contenait 0,75 %.

Le foie vient ensuite, mais avec un taux à peine supérieur à la normale de 0,025. Cette accumulation de novar dans les poumons se manifeste d'ailleurs cliniquement par une odeur aliacée de l'haleine.

Pour Milian donc cette affinité de l'arsenic pour le foie ne serait qu'une légende due à ce fait qu'elle dérive de dosages pratiqués après absorption par la bouche. Le novarsénobenzol n'aurait donc aucune raison de stimuler la fonction uropoïétique du foie.

Cette conception des auteurs était renforcée par ce fait que la plupart des ictères étaient considérés comme des ictères d'origine arsenicale. Milian, au contraire, a bien montré le rôle de la syphilis, de

l'hépat-récidive, dans la pathogénie de ces ictères. Dans ces cas l'intensification du traitement arsenical a amené la guérison, prouvant ainsi la non toxicité de l'arsenic pour le foie.

On peut objecter que ce n'est pas par la quantité que l'arsenic agit et faire intervenir une action catalytique. Il n'y aurait alors pas de raison pour que l'arsenic physiologique n'ait la même action.

Quelle est maintenant l'action de l'arsenic sur le rein ?

On peut, au cours du traitement, voir survenir une albuminurie légère. Le fait est signalé, mais il n'est pas toujours prouvé que cette albuminurie ne soit due à la syphilis. En dehors de cette albuminurie, l'action du novarsénobenzol sur le rein aux doses thérapeutiques ne semble pas d'une grande toxicité.

TECHNIQUES EMPLOYÉES POUR NOS OBSERVATIONS

Nous avons procédé à nos recherches pendant les quatre premiers mois de cette année. Nous n'avons pas sélectionné les malades, mais nous nous sommes occupés systématiquement de tous les syphilitiques qui étaient soumis, dans le service, à un traitement novarsenical, ainsi que de quelques malades traités à la consultation externe. Nos observations, qui portent pour la plupart sur des syphilis secondaires chez des malades jeunes, sans antécédents rénaux, portent également sur des syphilis anciennes.

Les dosages d'urée sont faits par la méthode à l'hypobromite de soude avec l'uréomètre d'Ambard modifié par Hallion.

Les prises de sang sont faites à jeun d'abord avant le traitement. La plupart sont faites le jour de l'injection, immédiatement avant celle-ci. Cette méthode nous permettait d'avoir les malades à jeun, condition difficilement réalisable autrement. Nous avons,

d'autre part, après les injections massives, pratiqué les dosages plus fréquemment qu'au début du traitement. Nous avons répété ces recherches dans plusieurs cas, le lendemain et le surlendemain de l'injection pour déceler une action passagère possible.

OBSERVATION N° 1

(Syphilides hypertrophiques anales. Alopécie en clairière)

P... Mireille, 22 ans, entre dans le service le 26 janvier 1931 pour lésions anales et péri-anales.

La région ano-vulvaire est le siège de grosseurs papillomateuses, de teinte rouge vif en choux-fleur. Condylomes acuminés du cul de sac antérieur. Adénopathie inguinale bilatérale, ganglions durs sans périadenite, alopécie en clairière, syphilides pigmentaires du cou.

Aucun antécédent pathologique. Pas de sucre, ni d'albumine dans les urines. Le Wassermann est positif.

L'examen général est normal. La malade pèse 48 kgs.

Le 28 janvier 1931, on lui fait une première injection de novar.

L'azotémie avant le traitement est de 0,28.

Le 2 février : Novar = 0,45 cgr. Azotémie = 0,31.

Le 6 février : Novar = 0,60 cgr. Azotémie = 0,30.

Le 11 février : Novar = 0,75 cgr.

Le 16 février : Novar = 0,90 cgr.

Toutes les injections ont été bien supportées, sans réaction thermique.

Le Wassermann reste positif. Les injections sont bien supportées. Il ne reste plus de condylomes, il ne persiste qu'une zone érythémateuse autour de la région ano-vulvaire.

Le 10 mars : Novar = 0,90 cgr.

Le 15 mars : Novar = 0,90 cgr. Azotémie = 0,41.

Le 26 mars : Novar = 0,90 cgr.

La malade est sortie le 23 mars; l'azotémie était de 0,45.

En résumé, légère augmentation de l'urée sanguine au cours du traitement qui relativement au poids de la malade fut intense.

OBSERVATION N° 2

(Syphilides multiples du thorax. De la bouche)

K... Ahmed, 22 ans, entre le dans le service le 2 février 1930.

A l'examen on constate, des syphilides érosives des bourses, des syphilides papulo crouteuses des épaules, du front, du cuir chevelu, syphilides ulcéreuses de la bouche.

A l'examen général on trouve un foie un peu gros, débordant les fausses côtes de un travers de doigt. Les reflexes sont normaux, gros ganglions cervicaux latéraux, sus claviculaires inguinaux, cruraux, durs sans périadénite. Il n'y a ni sucre, ni albumine dans les urines, l'azotémie avant le traitement est de 0,30.

Le 4 février, première injection de 0,30 cgr. de novarsenobenzol.

Le lendemain, clocher à 40° avec céphalée, frissons, vomissements. La tension artérielle est de 10° 6 au Pachon; pas de suite.

Le 8 février : Novar = 0,45 cgr.

Le 12 février : Novar = 0,60 cgr.

Le 16 février : Novar = 0,75 cgr.

Le 21 février : Novar = 0,90 cgr.

Le soir de l'injection la température est de 38° 5 avec vomissements; trois selles diarrhéiques.

Le 26 février : Novar = 0,90 cgr., bien supportée. L'azotémie est de 0,31.

Le 3 mars : Novar = 1 gr. 05.

Le 8 mars : Novar = 1 gr. 05.

Les deux dernières injections se sont passées sans aucun trouble.

Le 8 mars, l'azotémie est de 0,29. Le Wassermann est positif.

En résumé, malade ayant eu quelques troubles légers à sa première injection; pas d'hypérazotémie.

OBSERVATION N° 3

(Roséole. Syphilides papuleuses)

H... Larbi, 27 ans, entre dans le service le 12 janvier 1931, pour roséole, syphilides papuleuses anales, cicatrice pigmentée de chancre, adénopathie inguinale.

A l'examen, le foie est un peu gros, mou, sensible, débordant les fausses côtes de un travers de doigt. Il n'y a ni sucre, ni albumine. L'azotémie est de 0,25.

Le 14 janvier 1931 : Novar = 0,30 cgr.

Le 17 janvier 1931 : Novar = 0,45 cgr.

A la suite de cette injection le malade est pris de nausées, céphalée, frissons qui durent toute la nuit.

Le 21 janvier : Novar = 0,60 cgr.

On constate alors une hémorragie intestinale de sang rouge, pas de douleur à la pression de l'abdomen.

Le 29 janvier on lui fait de nouveau 0,30 cgr. de 914. On note alors de la céphalée, mais ni nausées, ni hémorragie.

Le 3 février : Novar = 0,30 cgr. Azotémie = 0,27.

Le 8 février : Novar = 0,30 cgr.

Le 12 février : Novar = 0,45 cgr.

Les 3 injections se font sans incident.

Le 16 février : Novar = 0,45 cgr.

On note le soir céphalée, nausées, vomissements, frissons, la température est à 38° 5. L'azotémie à 0,31.

Le 21 février : Novar = 0,45 cgr.

Le 3 mars : Novar = 0,60 cgr.

Ces dernières injections ont été bien supportées.

L'azotémie était à 0,30 le 26 janvier, et à 0,29 le 4 mars; le lendemain de 0,60 cgr.

Le malade est sorti le 3 mars. Toutes les lésions sont complètement cicatrisées.

En résumé, malade ayant fait des phénomènes d'intolérances, des accidents hémorragiques, pour lesquels on n'a pu augmenter les doses de novarsénobenzol.

L'azotémie est restée stationnaire.

OBSERVATION N° 4

(Ulcère syphilitique de jambe).

Mme H... âgée de 71 ans, entre dans le service le 2 février 1931 pour des lésions de la jambe gauche remontant au début de janvier et pour lesquelles elle a été hospitalisée à l'Hôtel-Dieu.

Au tiers inférieur de la jambe sur les faces internes et externes on trouve une ulcération en carte de géographie irrégulière, à bords polycycliques avec îlots d'épidermisation. Cette vaste lésion est formée de trois ulcérations groupées. La peau est infiltrée, écailleuse, violacée; œdème du pied gauche, pas d'adénopathie.

A l'examen général, on trouve quelques varices sur les jambes; des taches pigmentées lenticulaires sur la région scapulaire.

Aux poumons : respiration légèrement soufflante au sommet.

Au cœur : souffle systolique mitro-aortique, galop.

La tension artérielle est à 17,7.

Antécédents : Une fille morte à 3 mois; une fille morte à 40 ans; mari mort subitement à 47 ans.

L'azotémie est de 0,61. Le Wassermann est négatif.

Le 4 février elle reçoit une première injection de 0,30 de novarseno-benzol; aucune réaction.

Le 10 février : Novar = 0,30. L'azotémie est de 0,46.

Le 15 février : Novar = 0,30. Aucune réaction.

Le lendemain 16 février l'azotémie est de 0,39.

Le 20 février : Novar = 0,30.

Le 23 février l'azotémie est de 0,40. Toutes les injections ont été bien supportées.

Le 25 février : Novar = 0,30.

Le 28 février l'azotémie est de 0,45.

La malade est sortie le 1^{er} mars. L'ulcération sur laquelle on a appliqué localement des pansements humides, puis des emplâtres de Vidal était complètement cicatrisée.

La malade qui avait à l'entrée un taux d'urée sanguine un peu élevé, a donné vu cette azotémie diminuer d'abord sous l'influence de l'hospitalisation cette regression a continué ensuite au cours du traitement.

OBSERVATION N° 5

*(Syphilides papuleuses étendues du gland.
Adénopathie inguinale inflammatoire).*

G... Joseph, âgé de 40 ans, est hospitalisé salle Saint-Louis le 20 janvier 1931 pour des lésions étendues de la verge.

L'accident primitif remonterait au mois. d'octobre 1930. A ce moment un Wassermann a été négatif.

On lui a fait en ville 12 piqûres (cyanure de mercure et bismuth alternativement) avec application locale de pommade.

A l'examen le gland est rouge et ravagé dans toute son étendue par des lésions papulo-érosives confluentes; infiltration dure en jabot du prépuce avec formations blanchâtres leucoplasiques, plus ou moins saillantes,

douloureuses à la pression. Ganglion inguinal droit inflammatoire avec périadénite ouvert spontanément donnant issue à un pus jaunâtre.

L'examen général est normal.

On note uniquement une rate percutable sur trois travers de doigt, des traces d'albumine dans les urines. Quelques troubles digestifs; anorexie pour les viandes. L'azotémie est de 0,25.

Le 25 janvier il reçoit une première injection de 0,30 cgr. de novarseno-benzol.

Le 29 janvier : Novar = 0,45 cgr.

Le 2 février : Novar = 0,60 cgr.

Le 6 février : Novar = 0,75 cgr.

A la suite de cette injection la température monte à 39° le soir, mais aucun trouble.

Le 11 février : Novar = 0,75 cgr.

Le 16 février : Novar = 0,90.

On note un peu de diarrhée 4 heures après l'injection, pas de température. Le lendemain 17 février, l'azotémie est de 0,29.

Le 21 février : Novar = 0,90.

Quatre heures après la piquûre diarrhée, pas de nausées, ni céphalée.

Le 26 février : Novar = 0,90 cgr. L'azotémie est de 0,23.

Le 3 mars : Novar = 1 gr. 05.

Le 8 mars : Novar = 1 gr. 05.

Les trois dernières injections ont été supportées sans aucun trouble.

Le malade est sorti le 9 mars. Les lésions de la verge sont presque cicatrisées, les traces d'albumine ont disparu. L'azotémie, le 9 mars, lendemain de la dernière injection, est de 0,31.

OBSERVATION N° 6
(*Roséole. Syphilides multiples*).

G... Albert, 37 ans, entre le service le 7 février 1931 pour une roséole généralisée et des syphilides multiples.

Ce malade est suivi à la polyclinique depuis un certain temps.

Le 4 novembre 1930, il vient pour une ulcération du repli balano prépuceal, lésion ulcéreuse à fond granuleux, reposant sur une base indurée douloureuse à la palpation. Cette ulcération est survenue 5 à 6 jours après un rapport, il n'y a pas de ganglions inguinaux.

Le Wassermann ainsi qu'un ultra sont négatifs, il en est de même de nouveaux Wassermann faits le 7, le 19 et le 30 novembre.

Le 31 novembre, apparition d'une nouvelle ulcération au même niveau que l'ancienne. Le malade n'est ensuite revu que le 5 février. Il présente alors une roséole, plus rose que normalement avec des éléments papuleux, quelques syphilides papuleuses du menton, des ganglions cervicaux postérieurs. On note une vieille leucoplasie commissurale, du strabisme externe de l'œil droit. Rien à signaler à l'examen général. Le Wassermann est positif. L'azotémie est de 0,25.

Le 13 février 1931, le malade reçoit une première injection de 0,30 cgr. de 914.

On note le soir une réaction thermique à 40°, avec céphalée, frissons, sueurs, mais pas de nausées.

Le lendemain l'azotémie est à 0,28.

Le 17 février, nouvelle injection de 0,45 cgr. à la suite de laquelle on note une petite réaction thermique à 38° 2 avec céphalée légère.

Le 21 février : Novar = 0,60 cgr. Aucune réaction.

Le 3 mars : Novar = 0,75 cgr. avec température à 39°, vomissements, céphalée, frissons.

Avant l'injection le taux de l'urée sanguine est de 0,34. Le lendemain, 14 mars, il est de 0,32.

Le 8 mars : Novar = 075 cgr.

La température est de 38° 5. On note encore deux vomissements, céphalée, frissons.

Le 13 mars, une nouvelle injection de 0,75 cgr de novar-senobenzol, est suivie d'une réaction thermique à 39° 5, de frissons prolongés qui durent 1 h. $\frac{1}{4}$, vomissements, céphalée qui durent jusqu'à 20 heures.

L'azotémie avant l'injection est de 0,40.

Devant ces réactions d'intolérance la médication novarsenicale et et le malade est mis aux injections quotidiennes de la cyanure.

Le 15 mars, l'urée sanguine est de 0,38.

OBSERVATION N° 7 (*Chancre mixte. Phimosis*).

H... Ernest, 32 ans, entré dans le service le 19 janvier 1931 pour une ulcération de la face inférieure de la verge.

Il y a 7 mois, le malade porteur d'un phimosis aurait eu sur la face externe du prépuce une ulcération non infiltrée, qui persista plusieurs mois sans extension, et pour laquelle on a porté à plusieurs reprises un diagnostic de chancre mou.

L'induration ne remonterait qu'au 17 octobre, accompagnée d'ailleurs d'une extension de l'ulcération. Le malade prétend n'avoir eu aucun rapport depuis 7 mois.

Actuellement, il présente sur la face inférieure de la verge une ulcération polycyclique de la taille d'une pièce de 1 franc à fond chair musculaire reposant sur une base indurée. Cette induration envahit le prépuce qui présente un phimosis complet. Adénopathie inguinale, bilatérale, dure, mobile, indolore, sans périadénite.

L'examen général est négatif, il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Le Wassermann est positif, l'ultra est négatif. L'azotémie est de 0,28.

Une première injection de 0,30 cgr. de 914 faite le 21 janvier est suivie uniquement d'une petite réaction thermique à 38° 5.

Le malade reçoit ensuite :

Le 25 janvier : Novar = 0,45 cgr.

Le 29 janvier : Novar = 0,60 cgr.

Le 2 février : Novar = 0,75 cgr.

A cette date l'azotémie est de 0,36.

Le 7 février : Novar = 0,90 cgr. L'azotémie est de 0,32.

Le 12 février : Novar = 1 gr. 05.

Le 17 février : Novar = 1 gr. 05.

Toutes ces injections ont été supportées sans aucun trouble. Le lendemain, 18 février, l'azotémie est de 0,38.

Le 22 février après injection de 1 gr. 20 de novarsenobenzol, on note une réaction thermique à 38° 2, un léger malaise, sans nausées ni frissons.

Le lendemain, 23 février, jour de la sortie du malade, l'ulcération est presque cicatrisée.

L'azotémie est de 0,45.

En résumé, légère augmentation du taux de l'urée sanguine, dans les limites physiologiques chez un malade ne présentant aucun signe d'intolérance au novarsenobenzol.

OBSERVATION N° 8

(Chancres érosifs en nappe de la verge).

M. Marceau, âgée de 32 ans, entre dans le service le 9 février 1931 pour une vaste infiltration en nappe de la verge et du prépuce avec phimosis.

Le début remonte à un mois par lésion érosive siègeant sur la face interne du prépuce, reposant sur une base indurée et qui s'est accrue constamment depuis.

Actuellement, la verge est volumineuse, envahie par un œdème mou.

Cependant, le prépuce volumineux est induré en masse, il est impossible de découvrir le gland. Sur le bord libre apparaissent quelques lésions érosives. Il s'agit donc d'un grand chancre unique en nappe de la verge.

On trouve en outre un chancre croûteux du pubis, des syphilides croûteuses du visage, une volumineuse adénopathie inguinale gauche. On ne trouve rien sur les muqueuses buccales et anales.

Rien à signaler à l'examen général, les urines sont normales.

L'azotémie est de 0,25 avant le traitement.

Le 11 février, le malade reçoit une première injection de 0,30 de novarsénobenzol. On ne note aucune réaction.

Le 15 février : Novar = 0,45 cgr. La température monte à 39° 5, sans aucun malaise.

Le 24 février : Novar = 0,60 cgr. La température a 39° 5, avec légère céphalée.

Les lésions érythémateuses ont triplé de surface. Les lésions de la verge sont cicatrisées en partie.

Le 1^{er} mars : Novar = 0,60 cgr. Azotémie = 0,27.

Le 6 mars : Novar = 0,75 cgr.

On ne note aucune réaction pour ces injections, les lésions érythémateuses sont presque disparues.

Le 11 mars : Novar = 0,90 cgr. Azotémie = 0,35.

On note un clocher thermique sans aucun trouble.

Le 16 mars : Novar = 0,90 cgr.

Le 21 mars : Novar = 1 gr. 05. Aucune réaction.

L'azotémie est de 0,30.

Le 25 mars : Novar = 1 gr. 20.

La température est de 39°. Deux heures après la piqûre, céphalée, nausées, sans vomissements, ni frissons. Avant l'injection l'azotémie est de 0,40.

Le 1^{er} avril 1931 : Novar = 1 gr. 20.

Le 2 avril, l'azotémie est de 0,34.

Le 8 avril : Novar = 1 gr. 20.

Les dernières injections ont été supportées sans aucun trouble.

L'azotémie est de 0,42 le lendemain, 9 avril.

Les lésions sont complètement cicatrisées et le malade sort le 9 avril.

En résumé, malade chez lequel malgré cinq injections massives de 1 gr. 05 et de 1 gr. 20 de novarsénobenzol, l'azotémie n'a pas dépassé les limites physiologiques.

OBSERVATION N° 9

(*Syphilides diphtéroïdes de l'amygdale gauche*).

W... Maria, entre dans le service le 24 février 1931 pour des lésions de l'amygdale et vulvaires.

Le début remonterait à 3 semaines. A cette date, la malade aurait eu une angine, sans fièvre, qui n'est pas guérie malgré un traitement local, les lésions vulvaires plus récentes ne remontent qu'à 8 jours.

Actuellement, l'amygdale gauche est tuméfiée, volumineuse, recouverte d'un enduit blanc jaunâtre, épais, se détachant facilement et ayant les caractères d'un enduit pultacé. Les lésions entraînent un certain degré de dysphagie.

Il existe une adénopathie sous angulo maxillaire, légèrement sensible.

A l'examen, des organes génitaux, les petites lèvres tuméfiées, infiltrées forment deux crêtes rigides, recouvertes de nombreuses syphilides érosives.

On trouve en outre un ganglion épitrochléen droit, pas de lésions cutanées.

La malade est enceinte de 6 mois. Un ultra fait sur la sérosité des petites lèvres est positif. Le Wassermann est positif.

Rien à signaler à l'examen général, pas d'albumine ni de sucre dans les urines. La grossesse est bien supportée. L'azotémie est de 0,34.

Le 27 février, la malade reçoit une première injection de novarsénobenzol sans aucun trouble.

Elle reçoit ensuite :

Le 3 mars : Novar = 0,45 cgr.

Le 4 mars : Novar = 0,60 cgr.

Le 12 mars : Novar = 0,75 cgr.

Le 17 mars : Novar = 0,75 cgr.

Le 17 mars : Novar = 0,90 cgr. L'azotémie est de 0,32.

Le 22 mars : Novar = 0,90 cgr.

Le 27 mars : Novar = 0,90 cgr. L'azotémie est de 0,35.

Le 28 mars, lendemain de l'injection, l'azotémie est de 0,34.

Le 1^{er} avril : Novar = 0,90 cgr.

Le 2 avril : Azotémie = 0,39 cgr.

Le 6 avril : Novar = 0,90 cgr.

Le 8 avril : Azotémie = 0,36 cgr.

Toutes les injections ont été bien supportées, on ne note sur la feuille de température aucune réaction fébrile. La malade signalait uniquement quelques nausées. Elle avait quotidiennement des vomissements qui étaient attribués à son état de grossesse.

On ne constate donc pas d'augmentation du taux de l'urée sanguine au cours du traitement.

OBSERVATION N° 10
(*Syphilides psoriasiformes*).

R... Germaine, âgée de 19 ans, pesant 49 kgs est hospitalisée salle Henri IV le 2 mars 1931 pour des lésions multiples disséminées sur tout le corps.

Cette éruption est faite de placards circinés, de petits éléments papuleux, infiltrés de la dimension d'une pièce de cinquante centimes de couleur rose lilas ou jambonnée, recouverte de squames abondantes.

Ces lésions siègent sur les parties antérieures et postérieures du thorax aux aisselles, dans la région inguino-crurale et sur la face.

On trouve en outre une adénopathie inguinale, bilatérale surtout à droite et cervicale postérieure. Les amygdales sont tuméfiées.

Rien à signaler à l'examen général; rien dans les urines.

La tension artérielle est de 14,7. L'azotémie est de 0,31.

Le Wassermann est positif.

Le 4 mars : Novar = 0,30 cgr. Aucune réaction.

Mais le 5, la malade fait un clocher à 40° avec un vomissement.

Le 9 mars : Novar = 0,45 cgr.

Le 15 mars : Novar = 0,60 cgr.

Le 23 mars : Novar = 0,75 cgr. Azotémie = 0,35.

Le 28 mars : Novar = 0,90 cgr.

Le 2 avril : Novar = 0,90 cgr. Azotémie = 0,35.

Le Wassermann est positif.

Le 8 avril : Novar = 0,90 cgr.

Le 10 avril, l'azotémie est de 0,33.

Toutes les piquûres sont bien supportées, sans température et sans aucun trouble.

Le 15 avril : Novar = 0,90 cgr.

OBSERVATION N° 11

(*Lupus. Ganglions tuberculeux.*

Syphilides nodulaires périnarinaires).

R.. Marie, âgée de 45 ans, poids : 58 kgs, vient consulter à la polyclinique le 14 février pour des lésions localisées au nez et à la lèvre supérieure. Les lésions auraient débuté il y a un an par un petit bouton siégeant à la racine du nez.

Peu à peu le nez s'est infiltré, pour réaliser l'aspect actuel. Sur une infiltration diffuse, d'aspect inflammatoire, on trouve des éléments papulo, tuberculeux, ulcérés et groupés, sur la joue tubercules nets à la vitropression.

L'examen général est normal.

Dans les antécédents on ne trouve pas d'accident primitif.

Le Wassermann est négatif.

Le 14 février : Novar = 0,30 cgr.

Le 20 février : Novar = 0,45 cgr.

Le 25 février : Novar = 0,60 cgr.

On note une légère amélioration.

Le 3 mars : Novar = 0,90.

On note une nouvelle érosion apparue sur la lèvre supérieure le lendemain de la dernière injection.

Le 11 mars : Novar — 1 gr. 05.

La malade accuse de la céphalée et quelques nausées.

Le 17 mars : Novar = 1 gr. + adrénaline.

On note quelques nausées. L'azotémie est de 0,41.

Le 24 mars : Novar = 0,90. On note encore quelques nausées.

Le 31 mars : Novar = 0,90.

Cette malade, dont nous ne connaissons pas le taux d'urée avant le traitement, avait à la fin du traitement

intensif une urée sanguine normale. Les lésions anales étaient très améliorées.

OBSERVATION N° 12

(Chancre syphilitique de la lèvre inférieure.)

M^{lle} B... vient consulter à la polyclinique pour une lésion de la lèvre inférieure datant de un mois, crouteuse à la partie cutanée, érosive à la partie muqueuse, érosion ovale à fond lisse, avec adénopathie sous-maxillaire. Ultra et Wassermann sont positifs. Rien à signaler à l'examen général.

Le 10 février 1931 : Novar = 0,30. On note le soir température : 38°5.

Le 14 février : Novar = 0,45.

Le 19 février : Novar = 0,60.

Le 24 février : Novar = 0,75. Injection suivie de quelques nausées.

Le 5 mars : Novar = 1 gr.

Le 10 mars : Novar = 1 gr. L'azotémie est de 0,43.

Le 17 mars : Novar = 1 gr. 05.

Le 24 mars : Novar = 1 gr. 05.

La dernière injection a été suivie de céphalée, nausées.

L'azotémie est de 0,39 le 31 mars, après un traitement intense bien supporté.

OBSERVATION N° 13

(Paralysie générale.)

R... Adolphe, âgé de ans, est hospitalisé dans le service le 19 janvier pour un anthrax de la région mentonnière, petite érosion jaunâtre survenue le 13 janvier et qui n'a cessé de progresser depuis. Actuellement, c'est une tuméfaction de 8 cm. de diamètre occupant le menton et la lèvre inférieure, inflammatoire avec plusieurs ulcérations donnant un pus jaunâtre. On trouve égale-

mént une ulcération sur la face interne de la muqueuse labiale. Le Wassermann est positif. Le malade a eu à 17 ans des lésions de la verge pour lesquelles on lui a fait 25 injections intra-musculaires. Depuis il n'a plus eu aucun traitement.

A l'examen général, on note uniquement une inégalité pupillaire, une adénopathie inguinale bilatérale, un ganglion épitrochléen à droite. Les réflexes sont normaux. Du 19 au 30 janvier, le malade a reçu 4 injections de 0,20 cgr. de Galyl.

Le 30 janvier, la lèvre est guérie, il persiste un infiltrat scléreux et violacé.

On observe, en outre, que depuis 4 jours le malade présente l'après-midi une agitation insolite, il se lève brusquement et court à la fenêtre. Il accuse, d'autre part, des hallucinations visuelles et auditives à tendance de délire de persécution (sœur et beau-frère venant lui jeter des gaz, son beau-frère descend du plafond pour le persécuter, il l'accuse de vol et veut intenten une action judiciaire, il parle même d'empoisonnement, de tentative de meurtre).

L'orientation dans le temps et dans l'espace est défec-tueuse.

Amnésie des faits anciens (ne sait pas quand la guerre a commencé).

Pas de délire de grandeur, conservation de l'auto-critique.

La ponction lombaire a montré 27 éléments : Albumine = 0,60. Wasserman = +++ . L'acotémie est de 0,38.

Le 5 février, la première injection de novarsenobenzol est suivie d'une réaction à 38°5, avec douleurs abdominales et diarrhée.

Le 9 février : Novar = 0,45. Température 38°8; pas de troubles.

Le 12 février : Novar = 0,45. Réaction thermique à 39°5.

Le 17 février : Novar = 0,45. L'azotémie = 0,35.

Le 22 février : Novar = 0,60.

Le 27 février : Novar = 0,75.

Le 4 mars : Novar = 0,90.

On note une réaction thermique à 38°. L'azotémie est de 0,42.

Une ponction lombaire donne les résultats suivants : 82 éléments. Albumine = 0,65. Wassermann = +++.

Le 9 mars : Novar = 0,90.

Le 14 mars : Novar = 0,90. Azotémie = 0,45.

Le 19 mars : Novar = 0,90. Le Wassermann est négatif.

Le 20 mars : L'azotémie est de 0,40.

Le 24 mars : Novar = 1 gr. 05.

Les dernières injections sont très bien supportées, sans température et sans troubles.

Le 26 mars, lendemain de la dernière injection, l'azotémie est de 0,48.

Le Wassermann est négatif, mais l'état mental n'a pas changé; le malade a d'ailleurs été impaludé depuis.

RESULTATS OBTENUS

INTERPRÉTATION

Le résultat brutal qui se dégage de nos observations est que, dans aucun cas, l'azotémie n'a augmenté d'une façon importante. Aucun de nos malades n'a vu son azotémie dépasser les limites physiologiques; chez tous, le taux de l'urée sanguine est resté inférieur à 0,50 cgr., même sous l'influence d'un traitement intensif, en particulier chez certaines femmes, qui ont reçu des doses s'élevant à près de 2 cgr. par kilogramme.

Outre ces observations, nous avons suivi de nombreux autres malades, les uns quittaient le service pour continuer leur traitement à la consultation externe et nous les perdions de vue. Par contre, nous avons eu l'occasion de vérifier l'urée sanguine chez un certain nombre de malades de la polyclinique, à la fin de leur traitement; jamais l'azotémie n'a dépassé les limites physiologiques.

Nous avons suivi également en salle deux malades

atteints d'érythrodermie, une malade qui a fait au cours du traitement un ictère (interprété comme phénomène biotropique); chez tous ces malades l'azotémie était normale.

Dans quelques-unes de nos observations, le taux de l'urée sanguine a subi une augmentation assez faible de 0.10 cgr. à 0.25 cgr. Ces malades ne faisaient aucune réaction après les injections et les doses ont été rapidement croissantes.

Nous avons, chez quelques malades, et après des doses importantes, recherché l'azotémie avant l'injection, puis le lendemain et le surlendemain; il ne semble pas qu'il y ait d'augmentation passagère après l'injection.

Plusieurs de nos malades firent des accidents d'intolérance assez graves, en particulier les observations n° 2; le 3 qui fit des accidents hémorragiques pour lesquels on a interrompu la médication; le 6 dont on a arrêté le traitement à cause de réactions thermiques à 40°; le 9, femme enceinte de 6 mois qui avait des vomissements quotidiens.

Dans tous ces cas, l'azotémie est restée normale.

Notre malade de l'observation 4 nous avait paru intéressante à suivre à son arrivée, avec une azotémie de 0.61 et avait attiré toute notre attention. Au contraire, l'azotémie a baissé d'abord avec le repos, ensuite au cours du traitement, qui ne fut d'ailleurs pas intense.

Notre dernière observation est celle d'un paralytique général, porteur d'une syphilis ancienne à peine

traitée, avec Wassermann positif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, et qui a parfaitement supporté avant d'être impaludé, un traitement intense de novarsénobenzol à la suite duquel le Wassermann était négatif. L'azotémie n'avait pas changé.

Nous sommes donc assez loin des hyperazotémies signalées par les auteurs. Il faut cependant remarquer qu'elles étaient consécutives à des injections quotidiennes, atteignant des doses globales de 8 à 10 gr.; en outre, il s'agissait le plus souvent de syphilitiques anciens.

D'une part, nous n'avons pas atteint ces doses, même chez nos malades qui toléraient parfaitement le 914, la chose vaut d'être considérée.

D'autre part, Wollmann, en 1913, en expérimentant sur l'animal, a montré que la fixation du Salvarsan sur le foie était d'autant plus intense que les injections sont plus souvent répétées, et que l'on emprunte la voie intra-veineuse. Signalons que dans aucun des cas nous n'avons observé d'albuminurie au cours du traitement.

Il eût été intéressant, chez ces mêmes malades, de vérifier en même temps la valeur de l'élimination rénale par l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine, par exemple, mais le temps nous manquait pour entreprendre ce travail.

En résumé, il ne semble pas d'après nos observations, que d'une façon générale, chez un sujet indemne de toute tare rénale, le traitement novarsénobenzolique soit toxique pour le rein.

Pour ce qui est de la participation hépatique dans la genèse de l'azotémie, nos observations semblent prouver, à l'appui de l'opinion de Milian, que le tropisme de l'arsenic pour le foie dépend avant tout de la voie d'introduction.

Enfin, il ne semble pas que les autres accidents de la médication novarsenicale puissent être dépistés par la recherche de l'azotémie, celle-ci restant à peu près stationnaire.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 14 (publiée par M. Lesné).

*Mort par urémie aiguë après une injection intraveineuse
de 0,15 de novarsenobenzol.*

Il s'agit d'une femme de 38 ans qui, à part une syphilis d'allure très bénigne, remontant à 6 ans, avait toujours joui d'une santé parfaite sans signe apparent d'insuffisance rénale.

Les urines examinées à plusieurs reprises ne renfermaient pas d'albumine et la tension artérielle était normale. Dans le cours de l'année, trois séries d'injections de novar à doses progressives de 0,15, 0,30 et 0,45 avaient été supportées sans incident.

Une nouvelle injection de 0,15 causa la mort et voici dans quelles conditions :

Aussitôt faite l'injection, la malade fut prise de frissons violents avec pâleur, refroidissement des extrémités et dyspnée intense. A partir de ce moment, il y eut un arrêt presque complet de la sécrétion urinaire et la malade succomba exactement en 8 jours après avoir présenté le tableau complet de l'urémie aiguë : céphalalgie, crampes, vomissements, diarrhée, œdème pré tibial, délire, torpeur, puis coma. Comme c'est la règle en pareil

cas, des signes de péricardite sèche apparurent quelques jours avant la mort.

Pendant toute cette évolution, l'urée sanguine passa de 0,48 le deuxième jour à 57,60 la veille de la mort. Les urines éliminées atteignirent au maximum 150 cc. par 24 heures; elles étaient de couleur bouillon sale, renfermaient une forte proportion d'albumine, des cylindres épithéliaux et des globules rouges en abondance; aucun diurétique ne parvint à en élever le taux et les injections intraveineuses de sérum glucosé hypertoniques furent inefficaces.

La décapsulation d'un des reins pratiquée le 4^e jour montra un rein œdémateux, très volumineux, congestionné et parsemé de taches hémorragiques.

Cette intervention ne retarda pas l'évolution fatale de cette complication.

OBSERVATION N° 15 (publiée par Lemierre).

Néphrite suraiguë arsénobenzolique.

G... Léon, manœuvre, est atteint en 1922 d'un chancre mixte de la verge accompagné d'un double bubon inguinal. Il reçoit à ce moment à l'hôpital Saint-Louis une série d'injections intraveineuses de novarsénobenzol dont 4 injections de 0,90 cgr., sans aucun incident, puis 5 injections d'huile grise. Après la fin de ce traitement, il se plaint de fréquents maux de tête.

Un mois plus tard, comme ses bubons continuaient à suppurer, il retourne à Saint-Louis, où il reçoit une nouvelle série d'injections intraveineuses de 914, 0,30, 0,45 et 6 injections de 0,60. Il aurait à ce moment présenté de la fièvre après certaines injections, et c'est pourquoi la dose de novar n'a pas été augmentée. Dans la suite, il a continué à souffrir de la tête, mais il reste 18 mois sans consulter et sans subir aucun traitement.

Le 15 août 1924 il vient à la consultation de l'hôpital Bichat; il reçoit à partir de cette date 4 injections de novarsénobenzol de 0,15, 0,30, 0,45, 0,60 cgr.

Après les injections de 0,30, il a eu une sensation de fièvre et mal à la tête.

La 4^e injection de 0,60 cgr. a été faite dans la soirée du 5 septembre 1924. Immédiatement après la fin de cette injection il est pris de faiblesse générale, de sueurs profuses et de nausées sans vomissements. Il est immédiatement admis salle Bazin; à ce moment la température est de 37°6.

Pendant la nuit du 5 au 6 septembre, le sujet éprouve des douleurs extrêmement aiguës dans la région sacrée et dans la région lombaire jusqu'à la base du thorax, douleurs tournant même en avant le long des dernières côtes.

Il pousse des plaintes, des gémissements, se roule sur son lit, si bien qu'on est contraint de lui faire une injection de morphine.

Au cours de la nuit il a à plusieurs reprises des envies d'uriner qui n'aboutissent à aucun résultat. Dans la matinée du 6, il émet quelques gouttes d'urine dans le bain.

Au moment de la visite, il peut encore donner quelques gouttes d'une urine foncée, rougeâtre, assez trouble, qui donnent un précipité massif d'albumine.

Le malade a le facies anxieux. Il accuse de très vives douleurs dans la région lombo sacrée, dans les fesses, douleurs siégeant également en avant derrière les dernières côtes et dans les hypochondres.

La palpation de ces différentes régions est douloureuse.

La température est à 38°. Le pouls à 100. La tension artérielle est de 10-7 au Vaquez. Le cœur et les poumons sont normaux. L'anorexie est absolue. La langue est saburrale et sèche. Une demi-heure après l'injection de

novar de la veille, le malade a eu 2 selles diarrhéiques. Foie et rate normaux. Les réflexes oculaires sont normaux. Les réflexes rotuliens existent, mais les achilléens font défaut. Pas de signe de Babinski. Pas d'éruption cutanée, cicatrice de chancre sur le gland et cicatrices de bubons aux aines.

L'urée sanguine = 0,97 cgr.

Température vespérale = 37°5.

Le malade est mis à la diète hydrique, goutte à goutte rectal glucosé, ventouses scarifiées sur la région lombaire.

A partir du jour de l'entrée du malade le dosage de l'urée sanguine est pratiqué journellement, de même que celui de l'urée urinaire.

On relève également quotidiennement la tension artérielle.

Cette anurie s'est prolongée pendant plus de 36 heures.

Le surlendemain le malade a pu émettre 70 cc. d'une urine rougeâtre dans laquelle l'examen microscopique a montré une masse de globules rouges, de cylindres hématiques et d'assez nombreux cylindres granuleux.

La diurèse s'est ensuite rétablie progressivement pour atteindre 750 cc. le 10 septembre, 1750 cc. le 11, 2.750 cc. le 12, pour atteindre 4 litres le 13 septembre. Les urines primitivement hématiques sont à ce moment claires et pâles. Les douleurs lombaires qui dominaient le tableau clinique sont restées extrêmement vives pendant 3 jours, puis ont diminué progressivement d'intensité avec cependant vers la fin de l'affection des périodes d'exacerbation.

Pendant ce temps se précisait le tableau clinique de la rétention azotée. On note d'abord des troubles digestifs, de l'anorexie qui a persisté longtemps; la langue saburrale est devenue humide petit à petit. Cependant on ne signale ni vomissements, ni diarrhée. L'haleine est fétide, l'expectoration purulente est abondante.

Le malade autrefois assez vif devient de plus en plus somnolent. Le 9 septembre, il dort presque constamment. Il se plaint en outre le 12 septembre de céphalalgie. Sur le fond de somnolence, il est quelquefois agité et tremblant, il a également du refroidissement des extrémités.

Les symptômes nerveux se sont accentués jusqu'au 15. Ce n'est qu'à cette date que l'on constate une cédation de tous ces symptômes.

Le dosage d'urée, fait chaque jour, a montré un accroissement progressif de l'urée sanguine pendant sept jours. L'azotémie, qui était de 1,83 le 7 septembre, est passée successivement à 3,45 le 10, 4,09 le 12, pour atteindre un maximum de 4,37 le 14 septembre. Elle a ensuite diminué rapidement : le 22 elle était de 0,68 et le 3 octobre de 0,49. L'azotémie a continué à s'accroître jusqu'au 14 septembre, malgré que la diurèse ait été très importante à partir du 11 septembre.

La concentration de l'urée urinaire est restée faible longtemps et n'a augmenté que beaucoup plus lentement. Elle était de 2 le 7; 8,69 le 9; 10,36 le 12; 15,66 le 14. Après cette date elle a augmenté rapidement et elle était de 20 le 16 septembre.

Pendant toute la durée de l'affection le malade est resté à la diète hydrique, avec un peu de lait vers le 12 septembre. Ce n'est que le 18 qu'on a commencé à l'alimenter progressivement.

L'étude de la tension artérielle nous a montré une élévation de la maxima le 2^e jour à 16-10; le 3^e à 18-12; elle est montée ainsi jusqu'à 19-5 le 12 septembre, puis est retombée brusquement.

Cette hypertension ne fut que passagère et la régression de la maxima fut complète.

On note également dans le tableau de température une certaine hypothermie vers le 14 au moment où le taux de l'urée sanguine est passé par un maximum.

L'amélioration a commencé le 14, date à laquelle l'azotémie commençait également à baisser. Les douleurs lombaires sont devenues de plus en plus faibles; la somnolence diminue également.

Cependant l'anorexie a persisté assez longtemps. Le malade est resté à la diète pendant 12 jours avec un goutte à goutte rectal.

On a commencé à l'alimenter le 18 septembre. L'amélioration est ensuite plus sensible. Le malade ressent encore de temps en temps quelques douleurs lombaires. Il est fatigué, le sommeil est médiocre, l'appétit capricieux. Le 29 septembre, il est au régime normal de l'hôpital. Il quitte le service le 7 octobre en excellent état.

Il avait beaucoup maigri pendant le début de sa maladie, mais a engraisé notablement pendant la convalescence. Son poids a passé de 66 kgs le 15 septembre à 68 kgs le 5 octobre.

Le 6 octobre l'urée sanguine est à 0,47 et la constante d'Ambard à 0,10.

OBSERVATION N° 16

(Publiée par MM. Etienne May, M. Kaplan et M. Bolgert).

*Azotémie aiguë post-arsénobenzolique avec
rétention chlorurée.*

Jeanne Gob..., âgée de 40 ans, entre à l'hôpital Andral le 1^{er} février 1929. Cette femme, qui est soumise à un contrôle médical obligatoire, ayant présenté le 6 janvier une réaction de Wassermann positive, a reçu le 9 janvier une injection intraveineuse de 0 gr. 15 de novarsénobenzol, et, le 17 janvier, une deuxième injection, à même dose; ces deux injections ont été parfaitement bien supportées. Le 25 janvier, vers 14 heures, on lui fait une troisième injection, de 0 gr. 30. L'injection est marquée par un malaise avec tremblement et sensation de gêne

précordiale; un quart d'heure après, survient un vomissement, accompagné de pâleur et d'un état lipothymique. La malade peut néanmoins quitter le dispensaire, mais, dans le tramway qui la ramène chez elle, elle est reprise de vomissements abondants, bilieux, qui se répètent toute la soirée, accompagnés de diarrhée verdâtre. En même temps, la malade ressent des élancements douloureux intenses dans la région lombaire et dans les masses musculaires des cuisses et des mollets; elle se plaint également d'une hyperesthésie cutanée si vive, qu'elle rend douloureux jusqu'au contact des draps.

Les jours suivants, les douleurs s'atténuent peu à peu, mais les vomissements persistent; ils se répètent au nombre de six à sept par jour et la malade évalue leur quantité quotidienne à 2 litres environ; la diarrhée continue également avec 3 à 4 selles par 24 heures. La persistance de ces accidents détermine la malade à entrer à l'hôpital le 1^{re} février. Elle est très asthénique, légèrement subictérique, mais ne présente, à un examen complet, aucun signe de lésion organique quelconque.

Du 1^{er} au 10 février, la situation reste stationnaire. Les vomissements se répètent à peu près tous les jours, moins abondants pourtant et ne dépassant pas 1 litre. La diarrhée est remplacée par la constipation; les douleurs et le subictère s'atténuent et disparaissent. Mais les urines sont extrêmement rares, oscillent entre 100 et 250 cc. par 24 heures; elles sont légèrement albumineuses (de 15 à 20 cgr.), dans le culot de centrifugation il y a des cylindres peu abondants et pas de globules rouges. Le dosage de l'urée sanguine donne 4 grammes le 5 février et 5 gr. 26 le 7; ce même jour le taux des chlorures plasmatiques est de 7 gr. 03. Ces rétentions importantes sont d'ailleurs relativement bien supportées. L'état général n'est pas alarmant; il n'y a pas d'œdèmes et la tension artérielle reste normale à 12-8.

A partir du 10 février, la diurèse commence à se rétablir; elle augmente peu à peu pour atteindre 1 litre le 14 février. Elle se maintiendra autour de ce chiffre jusqu'au 25 février, puis entre 1 litre et 1 litre 1/2 jusqu'au 8 mars. Toutefois, la concentration uréique y reste faible: elle est de 6 gr. 24 le 15 février, monte jusqu'à 12 gr. 48 le 21, mais retombe à 10 gr. 56 le 27, à 8 gr. 16 le 2 mars et à 7 gr. 24 le 6. Aussi l'azotémie ne diminue-t-elle que fort lentement: le 12 février on note encore 5 gr. 23, puis 4 gr. 81 le 14, 4 gr. 56 le 18, 4 gr. 34 le 21 et 3 gr. 16 le 27; c'est seulement le 6 mars que le taux de l'urée sanguine descend au-dessous de 2 grammes (1 gr. 93). La rétention chlorurée cède également; sa rétrocession est un peu plus tardive que celle de l'azotémie, puisque le 12 février il y a encore 7 gr. 12 de NaCl par litre de sérum; mais elle est ensuite plus rapide: le 20 février, il n'y a plus que 6 gr. 38, et le 27 on note le chiffre normal de 5 gr. 68.

L'amélioration clinique retarde sur l'amélioration humorale. Les vomissements persistent jusqu'au 21 février; ils sont beaucoup moins abondants et ne surviennent guère qu'une fois par 24 heures; leur richesse en HCL, dosée à deux reprises, a été de 1 gr. 46 et 1 gr. 92. Les nausées sont continuelles et l'intolérance gastrique absolue. L'albuminurie persiste aux mêmes faibles doses; on trouve encore quelques cylindres urinaires jusqu'au 24 février, date à laquelle ils disparaissent complètement.

A partir de la fin de février, l'amélioration clinique devient nette et progresse rapidement. Elle s'accompagne bientôt d'une véritable crise urinaire qui fait monter la diurèse à 2 litres le 9 mars et à 3 litres à partir du 14. C'est l'annonce de la guérison complète, et lorsque la malade quitte l'hôpital, en bon état, le 18 mars, il n'y a plus dans son sang que 0 gr. 74 d'urée et 5 gr. 65 de NaCl.

Pendant toute la durée de l'affection, la tension arté-

rielle est restée pratiquement au même niveau : de 12-8 à l'entrée, elle s'est élevée au maximum à 13 1/2-8 1/2 le 14 février, pour retomber à 11 1/2-8 le 18. Notons enfin que le séro-diagnostic vis-à-vis de la spirochétose ictéri-gène s'est montré négatif et qu'il en a été de même de la recherche des tréponèmes dans l'urine.

OBSERVATION N° 17

(Inédite due à l'obligeance de notre Maître tel D^r Milian).

Urémie mortelle. Chancre mou phagédénique de l'aine. Bubon chancrelleux. Précipitation de l'urémie par le 914.

Le nommé L. S., âgé de 22 ans, né à Oran, manoeuvre, entre dans mon service le 28 décembre 1930 pour des accidents ulcéreux des organes génitaux ; sur le prépuce, il a une fissure de 4 centimètres variable en profondeur et en largeur, étendue sur les 3/4 dorsaux du fourreau de la verge.

Cette ulcération est d'ailleurs en partie en voie de cicatrisation, car du côté droit les bords sont accolés, tandis que du côté gauche l'ulcération présente une croûte. On ne sent aucune induration ni infiltration à la palpation. Mais il y a une légère douleur au toucher. Cette ulcération existerait, au dire du malade, depuis une quinzaine de jours.

Il nous est impossible par l'interrogatoire de nous renseigner sur la date du coït précédent.

Dans la région abdomino-crurale parallèle à l'arcade de Fallope et un peu au-dessous d'elle, s'étend une ulcération de 5 centimètres de long sur 1 centimètre de large. Cette ulcération a un fond sanieux, couleur chair musculaire, et pénètre jusqu'au muscle sous-jacent. Elle serait apparue il y a 13 jours, deux jours après le chancre du fourreau, sous forme d'un petit abcès bubonique à évolution rapide.

Il s'agit en un mot d'une véritable chancrelle phagédénique dont, d'ailleurs, les bords sont décollés, et allant très loin dans la profondeur et sous la peau en largeur.

Une auto-inoculation faite au bras droit le 1^{er} janvier avec le pus du bubon donne un résultat positif le 3 janvier, date à laquelle il est constaté également la présence du bacille de Ducrey dans l'ulcération chancrelleuse.

Bien que ne présentant pas de phénomènes de néphrite, ce patient a 2 grammes d'albumine dans les urines à son entrée.

Le foie déborde les fausses côtes sur 3 travers de doigt; quant à la rate, elle est considérablement hypertrophiée, car on sent déborder son bord inférieur jusqu'à 3 à 4 travers de doigt au-dessous du rebord des fausses côtes.

La percussion de cet organe sur la ligne postérieure donne une hauteur de matité de 15 centimètres.

La réaction de Wassermann pratiquée le 26 décembre est négative. Disons-le immédiatement, renouvelée le 5, le 15, le 22 janvier 1931, le 5 février et le 12 février, elle s'est constamment montrée négative.

En présence de cette ulcération phagédénique, nous pensons à la possibilité d'une association syphilitico-chancrelleuse; nous ne trouvons aucun signe de syphilis acquise, ou de syphilis en évolution, et ne présentant ni roséole, ni accidents médicamenteux, seules, les amygdales sont extrêmement volumineuses, obstruant presque complètement l'isthme du gosier, mais elles ne sont pas ulcérées. Les réflexes achilléens, rotuliens, pupillaires sont normaux; il existe cependant à droite et à gauche une adénopathie cervicale postérieure légère.

Etant donné que la réaction de Wassermann est négative et qu'on ne trouve aucun signe de syphilis, nous

n'osons affirmer que tous les symptômes présentés par le malade soient de nature syphilitique.

Aussi recherchons-nous chez le patient des antécédents de paludisme. Or, le malade n'accuse aucun épisode fébrile infectieux dans ses antécédents. Sa température actuelle oscille entre 37 et 38°. Les réactions de Hay et de Gmelin sont négatives.

Nous pratiquons le 8 décembre l'épreuve de l'adrénaline, c'est-à-dire nous faisons une injection de 1 milligramme d'adrénaline sous-cutanée. Nous examinons à quatre reprises, à 5 minutes d'intervalle, le sang au point de vue de l'existence d'hématozoaires. Or, cette épreuve est restée négative.

Bien mieux, nous avons mis le malade au sulfate de quinine, à la dose de 1 gr. 50 par jour, du 9 au 27 janvier. Or, nous n'avons pas obtenu de diminution de volume du foie ni de la rate.

Par contre, l'albuminurie a diminué d'une manière progressive. Il est vrai qu'elle était déjà en décroissance le jour de l'administration de la quinine, puisqu'elle n'était plus que de 75 centigrammes au lieu de 2 gr., et en fait, à la date du 22 janvier, l'albumine n'existe plus qu'à l'état de traces; la persistance de ce mieux fut constatée du 22 au 30 janvier.

Les urines examinées au point de vue microscopique à l'entrée du malade et encore à la date du 9 janvier, se sont montrées à peu près normales. On y trouvait seulement quelques cylindres hialins, quelques cellules épithéliales, mais pas de globules rouges.

Etant donné le peu d'intensité de l'auto-inoculation, en effet, le 5 janvier, elle avait seulement la dimension d'une petite ulcération, d'un grain de millet avec une légère inflammation périphérique, alors que l'auto-inoculation remontait au 1^{er} janvier; une nouvelle auto-inoculation fut faite au bras gauche avec le pus du bubon,

mais elle se montra positive, sans faire de gros délabrements avec présence de bacilles de Ducrey. L'auto-inoculation persista encore à la date du 13 janvier et l'on dut cautériser au chlorure de zinc l'auto-inoculation du bras gauche, ainsi que le chancre de la verge.

On voit de cette façon que ce chancre phagédénique a donné naissance à l'endroit où les autres inoculations ont été pratiquées à des chancres d'une virulence très atténuée. Ces auto-inoculations contrastaient avec le phagédénisme de l'ulcération inguinale qui, à la date du 7 janvier, continuait à s'étendre en profondeur et que le chancre du prépuce avait également augmenté en largeur.

La température oscillait autour de 37°. Les urines cependant étaient diminuées, car elles étaient à la dose d'un litre par jour en moyenne, ne donnant que très rarement 1500 grammes.

Le 30 janvier, l'ulcération phagédénique était toujours aussi importante, tendant plutôt à l'augmentation en largeur et en profondeur. La rate était toujours volumineuse sans modification, débordant de beaucoup le rebord costal.

Considérant que la thérapeutique anti-palustre n'avait amené aucun progrès sur les altérations viscérales, de même que l'ulcération chancrelleuse, nous tentâmes alors un traitement anti-syphilitique dans l'espoir de guérir rapidement l'ulcération phagédénique de l'aine qui, ainsi que nous l'avons montré autrefois, relève dans l'immense majorité des cas d'une association syphilitico-chancrelleuse; il fut fait une injection de 30 centigr. de 914 intra-veineux. L'injection se passa sans incident. Le malade continuait toujours à avoir un meilleur état général et était passé comme poids de 63 kgs 500 à 64 kgs 700.

Le 3 février, soit 3 jours après l'injection, on constata

que l'albumine urinaire, qui était à l'état de traces avant l'injection, était passée à 1 gramme.

Le 4 février, nouvelle injection, cette fois de 45 centigrammes. L'injection est admirablement bien supportée, sans la moindre fièvre. Deux jours après, le 6 février, l'albumine est toujours à 1 gramme; or, le 7 février, apparaît une réaction fébrile à 39° qui monte les jours suivants à 40° pour retomber à 37°5 le 10 février, en même temps qu'on constate une angine blanche des plus caractérisée sur ses amygdales volumineuses.

Le malade était extrêmement fatigué, il était asthénique.

L'albumine est passée à 1 gr. 50 le 10 février, et l'on constate à ce moment que l'ulcère phagédénique de l'aine se modifie rapidement. Le fond de l'ulcération est comblé, ce qui représente une victoire très rapide en 11 jours. Les bords ne sont plus décollés et la plaie est absolument nettoyée et propre. La rate est toujours aussi grosse, les amygdales énormes, fermant presque toujours complètement l'isthme du gosier.

Le 12 février, nouvelle injection, cette fois de 60 centigr. de 914. La température s'élève cette fois à 40°3; elle se maintient à 40° toute la journée, et le soir du lendemain, 8 heures après la piqûre, le malade eut en effet des frissons qui durèrent près d'une heure, un mal de tête assez violent, des douleurs au creux de l'estomac avec des coliques et de la diarrhée, des vomissements biliaires, un fort malaise général avec une véritable prostration qui dura toute la journée.

Il existe sur le tronc une rougeur diffuse et du prurit assez scarlatiniforme. Les conjonctives sont injectées, la langue est humide. Il existe une certaine dyspnée, 40 à la minutes, le pouls est à 156.

En présence de cet état général et de l'espèce de torpeur dans laquelle était plongé le sujet, on pratique

le dosage de l'urée du sang qui donne le 14 février 2 gr. 40, alors que l'albumine est de 1 gr. 50 dans les urines.

Les jours suivants, le 15, la température est au-dessous de 37°; il y a manifestement tendance à l'hypothermie.

Le 16, bien que l'albuminurie soit à 3 gr. 50, l'état général paraît meilleur, le patient répond bien aux questions, il se plaint seulement de la gorge, et on voit les amygdales rouges, mais sans angine.

Depuis 3 jours, est apparu un vif intertrigo fessier qui n'avait jamais existé jusqu'alors et qui détermine une vaste érosion interfessière.

La tension est ce jour à 9,4. Le 17 février la dyspnée augmente et est à 30 à la minute. Le pouls est à 120, la tension artérielle à 10,5. Il se plaint toujours de la gorge; la langue est sèche, couverte de mucosités; les selles sont d'un vert foncé, les urines rares et troubles et on y constate la présence de 2 grammes d'albumine. Les poumons sont normaux. Les réactions de Gmelin et de Hecht sont négatives.

Une saignée de 300 grammes est pratiquée le 16 février en même temps qu'il est donné 90 gouttes d'adrénaline par jour au patient. Le 17, la rougeur est disparue, mais l'asthénie persiste, ainsi que les douleurs abdominales et la diarrhée, car il y a jusqu'à 10 selles par jour.

Le 16 au matin, il existe toujours une injection conjonctivale importante, le visage lui-même est congestionné, le malade est prostré, bien que le pouls soit bien frappé.

La tension, à cette même date, est de 8-4. Le 17, le pouls est toujours rapide à 120, et pour remédier à l'urémie, nous injectons au patient 200 cmc. de sérum hypertonique, en même temps que nous lui injectons

100 gouttes d'ouabaïne. La réaction de Gmelin et celle de Hecht sont négatives.

Les selles sont vert foncé, les urines sont rares et troubles, les poumons sont normaux.

Le 18 février 1931, la dyspnée a augmenté, elle est à 42 à la minute; le pouls à 104; la tension artérielle à 5,2, presque impossible à déterminer. Le pouls est filant, souvent imperceptible; les bruits du cœur sont sourds; il y a du saignement des gencives. La langue est toujours humide. On trouve aux deux poumons des râles humides aux deux temps et aux bases, qui s'étendent en principe sur presque tout le poumon droit. Les urines sont rares et très troubles.

Mais le poumon droit presque entier est envahi; l'examen de l'urée sanguine, pratiqué la veille, nous a donné les résultats suivants : 4 gr. 42 d'urée par litre de sérum.

Une saignée d'urgence est faite avec une injection d'ouabaïne d'un quart de milligramme, et malgré cela, le malade meurt à 11 h. 50 du matin.

Un examen du sang pratiqué 5 heures et demie avant la mort a donné les résultats suivants :

Hémoglobine	4.800.000
Globules blancs	21.000
Polynucléaires	90
Grand mononucléaire	1
Moyens mononucléaires	4
Forme	6
Lymphocyte	0

Si bien que nous pouvons résumer cette observation :

Bubon chancrelleux phagédénique de l'aîne, consécutif à un chancre mou de la verge.

Ce phagédénisme ne paraissait pas en rapport avec le paludisme du sujet, car nous ne trouvons pas d'antécédent palustre, et l'administration quotidienne de

1 gr. 50 de quinine pendant une quinzaine de jours au patient n'a amené aucune modification dans l'état des viscères ni dans l'état de la plaie.

Il ne semblait pas que le paludisme fût la cause et des altérations viscérales et du phagédénisme chancreux.

La syphilis paraît au contraire à invoquer, conformément à notre expérience antérieure, bien qu'on ne trouve chez notre patient aucun signe de cette maladie, mais le traitement antisiphilitique en a fait la preuve puisque, avec deux injections de 914, l'une à 30, l'autre à 45, l'ulcération phagédénique, qui jusqu'alors était immobile, marchait rapidement vers la cicatrisation, que son fond était comblé.

La mort du malade paraît relever surtout d'urémie à forme pulmonaire en rapport vraisemblable avec une éruption biotropique indirecte (fièvre du 7^e jour, angine sur amygdales hypertrophiées) beaucoup plus que d'une intoxication médicamenteuse.

INTERPRÉTATIONS DE CES OBSERVATIONS

A l'examen de ces quatre observations, on est frappé par les modes de début différents et de suite deux catégories d'accidents viennent à l'esprit, qui font présumer une étiologie différente.

Les traits généraux des trois premières sont sensiblement les mêmes.

Dans les trois cas, les accidents ont débuté immédiatement après l'injection, sous forme de phénomènes de choc.

Par contre, dans l'observation de Milian, et bien que l'injection de 0.60 cgr. ait été suivie de réactions violentes, il ne semble pas que ce soit cette injection qui ait déclenché la néphrite aiguë, car l'examen des antécédents, l'albuminurie antérieure nous prouvent que l'évolution remonte à quelque temps.

Dans tous les cas, les accidents sont survenus avec des doses différentes, mais toutes relativement

raibles. Aucun n'est entraîné par une injection massive de fin de série.

Au contraire, le malade de Lesné a fait des accidents mortels après une première dose de 0,15 cgr. qui est une dose minime; il en est de même de l'observation 16 dans laquelle l'azotémie est survenue après 0,30 cgr. de 914.

Il y a donc là des conditions étiologiques un peu spéciales, assez différentes de ce qu'on observe, par exemple, en présence d'anurie mercurielle et qui ne sont pas en faveur d'une néphrite aiguë toxique.

Comment interpréter ces accidents graves? Les auteurs ont émis des théories différentes, desquelles il ressort que le novarsénobenzol n'a pas lésé le rein à la manière d'un toxique, mais que ces lésions rénales sont dues à des causes indirectes.

Nous étudierons ces différentes interprétations en les discutant, nous parlerons ensuite du rôle possible de la syphilis auquel aucun des auteurs n'a fait allusion.

L'azotémie aiguë post-arsénobenzolique peut-elle être considérée comme une néphrite toxique. — Comparaison.

C'est là, semble-t-il, le problème le plus important qui se pose dans la pathogénie des accidents aigus.

Nos observations antérieures semblent prouver que pour un organisme sain, les doses massives de

914 ne sont pas plus toxiques que les petites doses de début. Au contraire, l'expérience quotidienne montre que les réactions sont, plus violentes au début.

Nous allons examiner rapidement les symptômes qui peuvent faire rejeter l'hypothèse d'une néphrite toxique.

Dans tous nos cas, un premier argument contre l'action toxique est celui de la dose. En effet, les accidents sont toujours survenus au début du traitement avec de faibles doses. Si nous comparons avec la néphrite mercurielle, néphrite toxique par excellence, et cette question a été bien étudiée par Lemierre, nous trouvons deux symptômes importants qui sont propres au novar ; l'hématurie, et les douleurs lombaires, et qui ne sont pas signalés dans la néphrite mercurielle. Les examens de laboratoire quotidiens faits pour le malade de Lemierre ont montré des troubles de l'élimination azotée. L'azotémie a continué à progresser malgré le rétablissement de la diurèse et la diète hydrique. Il y a donc, comme dans les néphrites toxiques, un trouble de la concentration du rein pour l'urée.

L'étude du bilan azoté a rendu compte d'un phénomène commun à toutes les néphrites, qui est l'accroissement de l'azotémie, malgré la diète, augmentation qui est due à la désintégration des albumines des tissus.

Par contre, la poussée d'hypertension faite au début, est habituelle dans les néphrites infectieuses, elle n'est pas signalée dans les néphrites toxiques.

Notons que M. Etienne May, après les travaux américains et les récentes communications de Blum, avaient soupçonné le rôle de l'hypochlorémie comme cause de rétention azotée. Cette hypochlorémie aurait été consécutive à des vomissements répétés et abondants. Le dosage des chlorures n'a rien montré à ce sujet.

En résumé, on ne trouve dans nos observations aucun argument qui plaide en faveur d'un rôle toxique, on trouve au contraire, plusieurs arguments contre cette étiologie.

Quant aux symptômes analogues à ceux de la néphrite mercurielle ils sont communs à ceux de toutes les néphrites aiguës.

*Les accidents rénaux du 914 et le choc
anaphylactique.*

Devant le blocage des fonctions rénales, Lesné d'abord, Lemierre ensuite, se sont demandés si on n'était pas là en présence d'une « hémoclasie locale, de précipitations d'albumines sériques de phénomènes congestifs localisés, le novarsénobenzol ayant agi par nocivité en dehors de toute toxicité ».

Cette interprétation est intéressante car elle peut se poser pour d'autres accidents survenant après injection de novarsénobenzol et que leur aspect clinique rapproche plutôt de l'ordre des phénomènes anaphylactiques que des phénomènes toxiques.

Ces phénomènes ont été bien étudiés au point de vue anatomo-pathologique par les auteurs allemands. Kritschewsky écrit en effet que la pathogénie des cas de mort par le salvarsan résulte d'une modification de la dispersion des colloïdes de l'organisme et il établit d'autre part les quatre propositions suivantes qui affirment cette théorie :

1°) Le salvarsan change la dispersion des colloïdes *in vitro* ;

2°) Le salvarsan change la dispersion du sérum sanguin *in vivo* ;

3°) L'image clinique et macroscopique des intoxications par le salvarsan est identique à celle qu'on provoque quand on crée un trouble de la dispersion des colloïdes de l'organisme par l'anaphylaxie ou tout autre procédé ;

4°) La mort ne survient pas si, par un moyen quelconque, on crée des conditions telles qu'on enlève au salvarsan son activité physico-chimique.

Les recherches de ces auteurs, leur ont démontré que dans l'intoxication par le salvarsan le trouble de la dispersion des colloïdes avait lieu non seulement dans le sang, mais également dans les cellules.

Etudiant les lésions dues au salvarsan au niveau des différents organes, ces auteurs ont trouvé au niveau du rein, les résultats suivants :

« Le plus souvent il est hyperhémie. A l'examen microscopique nous trouvons l'hyperhémie, les hémorragies. La transformation cellulaire très visible est une

dégénérescence albumineuse à des degrés différents. Comme résultat ultime nous trouvons de la nécrose, soit de quelques cellules du tube contourné, soit des parties entières. Ces transformations arrivent en 90 minutes.

Comme expression de ce trouble, de l'intégrité des parois et des éléments glandulaires, on observe un transsudat d'albumine dans les canaux qui bouche littéralement la lumière du tube contourné et du tube droit. Dans certains cas la lumière est remplie par du « salvarsan ou un produit de transformation ».

Ainsi, si on compare nos observations avec les résultats de ces auteurs, on est frappé par la ressemblance qui existe entre leur description et celle de Lesné. Le rein est gros, turgescant, avec piqueté hémorragique.

D'autre part, cette véritable obstruction des canaux par un transsudat d'albumine (expression d'un trouble d'origine anaphylactique) peut nous donner l'explication de ce véritable blocage du rein et de l'anurie qui en est la conséquence immédiate.

L'azotémie aiguë est causée par une crise nitritoïde rénale.

Nos trois premières observations, où le début des accidents rénaux a suivi immédiatement l'injection de 914, nous font naturellement établir un parallèle avec l'accident aigu par excellence, la crise nitritoïde.

Depuis que les crises nitritoïdes ont été bien

décrites par Milian on croit trop souvent qu'elles n'atteignent que la tête.

La symptomatologie thoracique et abdominale si souvent associée est rapportée à une excitation des nerfs viscéraux à leur origine céphalique. On a cependant insisté sur certaines formes localisées, en particulier la forme hémorragique, qui peut être hématurique. On peut considérer cette forme comme une forme de transition vers les accidents rénaux qui nous intéressent.

A ce point de vue Gougerot a insisté sur la localisation viscérale des crises nitritoïdes et en particulier sur la forme rénale hématurique. A ce sujet il publie une observation qui paraît bien probante et qui semble être une forme intermédiaire entre nos grands accidents urémiques et les petites crises localisées.

Il s'agit d'un malade qui a reçu trois injections de novarsénobenzol. Dès la première, il accuse des douleurs lombaires; à la seconde, en même temps qu'elles s'accroissent, apparaît une rougeur de la face. En même temps, il existe des douleurs lombaires violentes avec hématurie. Il est donc probable que la crise nitritoïde a congestionné le rein en même temps que la face.

Nous retrouvons dans cette observation, qui semble assez probante, quant à l'interprétation, deux symptômes importants de nos cas. D'une part, l'hématurie sur laquelle nous avons déjà insisté et, d'autre part, les douleurs lombaires que nous retrouvons plus intenses dans nos observations.

Pour Lemierre, c'est à l'intensité de processus congestif qu'il faut attribuer ces douleurs, congestion bien mise en évidence chez le malade de Lesné.

Lemierre a comparé ces phénomènes à l'intoxication cantharidienne qui détermine une néphrite congestive typique.

Ainsi les travaux des anatomo-pathologistes nous donnent l'explication des symptômes au niveau du rein et de la néphrite aiguë, par la formation des précipités colloïdaux.

La clinique, d'autre part, nous oriente vers une crise nitritoïde locale se traduisant par une vasodilatation intense.

Peut-on concilier ces deux interprétations ? Nous devons ici donner l'opinion de notre maître.

Dès 1911, au moment de l'introduction dans la thérapeutique du 606, en présence des accidents d'ordre anaphylactique décrits ensuite sous le nom de « crise nitritoïde », il a appelé primitivement ces accidents le « choc vaso-dilatateur ».

Ce choc expliquerait suffisamment les accidents dus à un mécanisme d'exsudation séreuse, voire même hémorragique.

Milian écrit d'ailleurs dans cet article :

« Nous n'avons jamais pu admettre la précipitation des molécules colloïdales oblitérant les capillaires, et amenant ainsi des perturbations viscérales fonctionnelles, car il existe dans le sang circulant des molécules bien autrement volumineuses et qu'on appelle des globules rouges et des globules blancs. »

Il a montré ensuite que ces crises nitritoïdes sont dues à une lésion préalable du système endocrino-sympathique, les crises localisées étant le meilleur argument qu'on puisse invoquer pour démontrer la nécessité de l'altération préalable de ce système « pour reproduire les accidents de choc vaso-dilatateur que les uns appellent anaphylactiques, et les autres colloïdoclasiques ».

Cette hypothèse des crises nitritoïdes, qui ressemblent à la précédente interprétation des phénomènes de choc, est donc la plus satisfaisante.

ROLE DE LA SYPHILIS

DANS LES ACCIDENTS RÉNAUX

Dans un chapitre précédent nous avons essayé d'établir une comparaison entre les accidents rares que nous observons, et les faits sensiblement analogues courants que nous montre l'expérience quotidienne, l'explication de ceux-ci pouvant s'appliquer aux premiers.

Ainsi dans nos quatre observations les accidents sont survenus au début du traitement. D'autre part, l'expérience journalière nous montre que c'est toujours au début du traitement qu'on observe les plus fortes réactions, celles-ci étant la résultante d'un conflit thérapeutique. Aussi ces réactions cessent-elles en intensifiant rapidement les doses. Les petites doses de 0,15-0,15-0,30 du malade de l'observation 14 sont insuffisantes à ce point de vue.

Nous sommes donc naturellement amenés à envisager pour nos accidents rénaux la même étiologie. Et cela nous fait considérer un autre côté de la ques-

tion auquel aucun auteur ne fait allusion et qui est celui du rôle de la syphilis dans la pathogénie des accidents.

Dans les observations 14-15 et 17, il s'agit en effet de syphilis anciennes, on peut donc se demander si cette syphilis n'avait pas créé antérieurement des lésions rénales.

En outre, dans l'observation 15, en plus des phénomènes de choc, on peut émettre l'hypothèse d'une réactivation de l'infection syphilitique par réaction biotropique directe. Un second argument en faveur du rôle possible de la syphilis, c'est que ce malade, revu deux ans plus tard, présentait une azotémie légère et de l'hypertension.

*La néphrite peut être causée par une réaction
biotropique*

Nous avons vu que cliniquement, les trois premières observations avaient un certain nombre de caractères communs. Début brusque, phase d'anurie, syndrome hématurique, phénomènes douloureux, ces différents troubles se retrouvent avec une analogie plus ou moins grande dans chaque cas.

L'observation de Milian est tout à fait différente des précédentes. Le début, au lieu d'être brutal, analogue à un phénomène de choc, est presque insidieux. Le syndrome azotémique est surtout net vers le douzième jour après une injection de 0.60 qui fut

suivi de réactions très violentes, mais quelques jours auparavant l'observation note déjà un certain degré de somnolence avec une albuminurie qui augmente depuis le début du traitement.

Autre point très important qui le différencie des autres cas, le malade était porteur d'une lésion rénale antérieure qui se manifestait par de l'albuminurie. Cette néphrite aiguë a été consécutive à une angine blanche sur des amygdales volumineuses, avec une réaction thermique à 40°, accompagnée d'un érythème scarlatiniforme du neuvième jour. Ces réactions sont des érythèmes biotropiques comme l'a bien montré Milian. Il désigne sous le nom de phénomènes biotropiques l'affinité des substances chimiques, pour les micro-organismes, à condition qu'elle stimule leur vitalité au lieu de les détruire.

Ainsi un grand nombre d'accidents qui surviennent au cours de l'administration des médicaments, relèvent du biotropisme par réveil d'un microbisme latent. Ces phénomènes sont très généraux. Le biotropisme peut être provoqué par les agents physiques.

Les microbes eux-mêmes peuvent réveiller d'autres microbes; ainsi la rougeole réveillant la tuberculose, la typhoïde et la pneumonie réveillant les accidents syphilitiques. C'est surtout au cours du traitement par le 914 que ces réactions sont notées, et c'est ainsi que Milian interprète les érythèmes du neuvième jour.

Dans le cas qui nous intéresse, le novar a donc réveillé une infection latente qui s'est traduite clini-

quement par cet érythème et cette angine, manifestations que nous constatons souvent.

Cette infection a touché secondairement le rein donnant une néphrite aiguë. Ces phénomènes biotropiques se localisant sur le rein sont rares. Milian en a publié récemment un cas dans lequel l'interprétation est assez nette.

Il s'agissait d'un homme de 24 ans, ancien rhumatisant et porteur d'une néphrite albumineuse, qui, à la sixième injection de 105 cgr. de 914, a fait une hématurie abondante, ayant duré une journée.

Cette hématurie a pu être interprétée comme l'expression d'un biotropisme indirect pro-rhumatismal, car les injections précédentes avaient été suivies de phénomènes d'oligurie, et avaient réveillé des douleurs articulaires, voire même de l'hydarthrose du genou.

Le cas établit très bien une transition et nous montre comment cette pathogénie vraisemblable méritait d'attirer notre attention au sujet des troubles rénaux qui sont rares.

CONCLUSIONS

Sur les 13 observations que nous publions dans ce travail :

1° Dans 10 cas l'azotémie est restée normale ; il en était de même pour de nombreux autres malades dont nous n'avons pas publié les observations.

2° Dans 3 cas l'azotémie a augmenté mais de 0.15 à 0.20 cgr. seulement, le chiffre terminal restant inférieur à 0,50.

3° Dans l'observation n° 4, au contraire, nous avons vu une azotémie assez élevée diminuer au cours du traitement.

4° Quelques malades dont le taux était normal présentèrent, les uns des signes d'intolérance avec des réactions telles, que le traitement a dû être interrompu ; d'autres des phénomènes d'intoxication sous forme d'érythrodermie.

Le traitement par le 914 ne semble donc pas entraîner une augmentation de l'azotémie ; chez les sujets normaux les accidents rénaux sont l'exception de même que les réactions hépatiques lui sont attribuées de moins en moins.

Les cas publiés de néphrite aiguë avec grosse azotémie, sont rares et sont justiciables des mêmes modes pathogéniques que les autres accidents du novarsénobenzol. Il ne semble pas que le 914 ait agi par intoxication. On les a assimilés primitivement à des accidents anaphylactiques. L'hypothèse d'une crise nitritoïde localisée au niveau du rein nous paraît plus vraisemblable, et à ce sujet nous avons envisagé le rôle de la syphilis sous forme d'accident biotrope direct.

L'observation de Milian que nous apportons a un aspect clinique différent des autres. La pathogénie en est différente. Il s'agit vraisemblablement d'une réaction biotrope indirecte, réveil d'une infection latente.

Les accidents aigus graves sont heureusement très rares; nous n'avons pu en rassembler que quatre cas. aussi la règle de conduite dans le traitement d'une syphilis récente, sans oublier les mesures de prudence indispensables, devra envisager bien plus la gravité de l'affection à guérir, que la possibilité d'accidents rénaux qui ne sont que l'exception.

VU : *Le Doyen,*
BALHAZARD.

VU : *Le Président de Thèse,*
GOUGEROT.

VU et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BALTHAZARD. — Arsenicisme. In *Nouveau Traité de Médecine Gilbert et Carnot*. Paris, 1922.
- FARRAUD. — Le traitement spécifique des néphrites chroniques. *Thèse Paris*, 1925.
- FILLIOL. — *Les ictères de la syphilis*.
- GOUGEROT. — Pathogénie et traitement des accidents de l'arsénothérapie. *Journal des Praticiens*, 1925.
- Les crises nitritoïdes viscérales. *Paris Médical*, mai 1922.
- JIMENEZ. — Salvarsan et système réticulo-endothélial. *Soc. de Biologie*, 1928.
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAL. — L'élimination et la fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, 1924.
- KRITSCHESKY. et FRIEDE. — *Arch. für Derm. und Syphiligraphie*, tome CXLIV. 1923.
- LEMIERRE. — Néphrite suraiguë arsénobenzolique. *Arch. des Mal. des reins*, 1925.
- L'azotémie dans les néphrites chroniques. *Journées médicales d'Evian*, septembre 1929.
- LESNÉ. — Mort par urémie aiguë après injection de 0,15 de 914. *Société Méd. des Hôp.*, mars 1921.
- LEULIER, GATÉ et PINARD. — *Société de Biologie de Lyon*, juillet 1930.

- Etienne MAY, KAPLAN et BOLGERT. — Azotémie aiguë post-arsénobensolique avec rétention chlorurée. *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, mai 1929.
- MILIAN. — a) Hématurie au cours du traitement par 914; expression d'un biotropisme indirect pro-rhumatismal. *Rev. franç. de Derm. et Vén.*, juin 1930.
- b) *Le biotropisme*. Paris, 1929.
- c) Phénomènes anaphylactiques et phénomènes de choc. *Presse Médicale*, décembre 1926.
- d) Localisations viscérales de l'arsenic dans l'organisme. *Revue de Médecine*, juillet 1922.
- MOREL, MOURIQUAND, POLICARD. — Le 606, le foie et le rein. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, mai 1912.
- RENON. — Les albuminuries prolongées et curables de la syphilis. Fragilité du rein dans la syphilis. *Presse Médicale*, avril 1899.
- ROCH. — Le foie dans l'azotémie. *Journées médicales d'Evian*, septembre 1929.
- SICARD. — Les éléments de contrôle de la médication novarsénicale. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, oct. 1919.
- ULMANN. — Über Ausscheidungswerte und Speichungsverhältnisse nach einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus. *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1913, page 511.
- VAUTHEY. — Accidents hépatiques de l'arsénothérapie. *Thèse Lyon*, 1926-1927.
-

